

О.Є. Маєвський¹
І.В. Твердохліб²

¹ Київський національний
університет імені Тараса
Шевченка, Київ

² Дніпровський державний
медичний університет,
Дніпро, Україна

Надійшла: 16.02.2024

Прийнята: 12.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.89-94>

УДК 611.778.018

СПОЛУЧНОТКАНИННІ КЛІТИНИ ШКІРИ: ГЕТЕРОГЕНІТЕТ ФІБРОБЛАС- ТІВ І ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЇХ СУ- БПОПУЛЯЦІЙ

Maievskiy O.Ye.  , Tverdokhlib I.V.   **Connective tissue cells of the skin: heterogeneity of fibroblasts and general properties of their subpopulations.**

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv; Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Directing of experimental and clinical research requires integration of information on morphological and functional features of organs and tissue structures. One of the examples of such integration is the analysis of the histophysiology of the skin, in particular dermal fibroblasts – a mandatory cellular component of the dermis. They not only synthesize and organize the components of the extracellular matrix of the dermis, but also interact with each other and with other types of cells, playing a decisive role in the regulation of skin histophysiology. Other resident cells include epidermal, vascular, and nerve cells. In addition, the skin contains various cells of hematogenous origin. They contain a constitutive population of dendritic cells and a more dynamic population of leukocytes, which includes monocytes (macrophages), neutrophils, and lymphocytes. Dermal fibroblasts are a dynamic and diverse population of cells whose functions in skin in many respects remain unknown. Normal adult human skin contains at least three distinct subpopulations of fibroblasts, which occupy unique niches in the dermis. Fibroblasts from each of these niches exhibit distinctive differences when cultured separately. Specific differences in fibroblast histophysiology are evident in papillary dermal fibroblasts, which reside in the superficial dermis, and reticular fibroblasts, which reside in the deep dermis. Both of these subpopulations of fibroblasts differ from the fibroblasts that are associated with hair follicles. Fibroblasts engage in fibroblast-epidermal interactions during hair development and in interfollicular regions of skin. They also play an important role in cutaneous structural transformations.


Key words: skin, fibroblasts, cell subpopulations, histophysiological properties.


Citation:

Maievskiy OYe, Tverdokhlib IV. [Connective tissue cells of the skin: heterogeneity of fibroblasts and general properties of their subpopulations]. *Morphologia*. 2024;18(1):89-94. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.89-94>

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

 Maievskiy O.Ye. 0000-0002-9128-1033

 maevskyaalex8@gmail.com; ivt@dmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Проведення експериментальних і клінічних досліджень потребує інтеграції відомостей про морфологічні та функціональні особливості органів і тканинних структур. Одним з прикладів такої інтеграції є аналіз гістофізіології шкіри, зокрема дермальних фібробластів – обов'язкового клітинного компонента дерми. Вони не тільки синтезують і організують компоненти екстрацелюлярного матрикса дерми, але також взаємодіють один з одним і з іншими типами клітин, відіграючи визначальну роль у регуляції гістофізіології шкіри. Інші резидентні клітини включають епідермальні, судинні і нервові клітини [1-3]. Крім того, шкіра

містить різні клітини гематогенного походження. Вони містять у собі конститутивну популяцію дендритних клітин і більш динамічну популяцію лейкоцитів, до складу якої входять моноцити (макрофаги), нейтрофіли і лімфоцити [4, 5].

Дермальні фібробласти представлені гетерогенною популяцією клітин, що обумовлені їх локалізацією в дермі. Дві субпопуляції фібробластів розташовуються в різних шарах дерми: папілярному і ретикулярному. Культивовані фібробласти кожного з цих шарів мають різні характеристики. Третя група зв'язана з волосяними фолікулами. Ці клітини містяться в області дермальних сосочків фолікула й уздовж його осі [6]. Ймовірно, можуть

існувати й інші субпопуляції дермальних фіброblastів, проте головна увага цього огляду – характеристика субпопуляцій фіброblastів, що демонструють стійкі та чітко виражені розходження гістофізіологічних властивостей.

Папілярні і ретикулярні дермальні фіброblastи

Товщина папілярного шару дерми коливається у межах 300-400 мкм. Ця величина не постійна і залежить від таких факторів, як вік і анатомічне місце розташування. Як правило, поверхнева частина папілярного шару утворює структуру, подібні до гірського хребта – сосочки дерми, що містять мікросудинні і нервові компоненти, що підстилають епідерміс. Дермальні сосочки значно збільшують площу поверхні для епітеліально-мезенхімних взаємодій і доставки розчинних молекул до епідерміса. Судинне сплетення, rete subpapillare, визначає нижню межу папілярного шару. Ретикулярний шар дерми простягається від цього поверхневого судинного сплетення до більш глибокого судинного сплетення, rete cutaneum, що слугує межею між дермою і гіподермою. Волоссяні фолікули й асоційовані з ними клітини розташовуються в сітчастому шарі, закінчуючись у гіподермі, збагаченій адипоцитами.

Механічний поділ шкіри на папілярний і ретикулярний шари дозволяє створювати культури експлантованих клітин кожного шару. Папілярні фіброblastи діляться більш швидкими темпами, ніж поруч розташовані ретикулярні фіброblastи. Ретикулярні дермальні фіброblastи, що розсіяні в сіті колагену I-го типу, скорочують їх швидше, ніж це роблять папілярні дермальні фіброblastи. Папілярні клітини при розростанні в культурі з утворенням моношару досягають більш високої щільності, частково внаслідок обмеженої контактної інгібіції [7, 8].

Відмінності позаклітинного матрикса

Папілярні і ретикулярні шари дерми відрізняються за складом і за організацією екстрацелюлярного матрикса. Папілярний шар характеризується тонкими, слабо організованими пучками колагенових волокон, що складаються, насамперед, з колагенів I і III типу, що контрастує з товстими, чітко організованими пучками волокон у ретикулярній дермі. Колагенові пучки волокон у папілярному шарі дерми містять більше колагену типу III, ніж такі в ретикулярному шарі дерми. Інші молекули матрикса також по-різному розподілені між папілярним і ретикулярним шарами дерми. Імуногістохімічні дослідження нормальної зрілої шкіри висвітлили структурні і композиційні розходження у вмісті протеогліканів. Протеоглікан декорин інтенсивно експресується в папілярному шарі, але інакше розподілений між пучками колагенових волокон у ретикулярній стромі. На противагу йому, версикан зв'язується з мікрофібрилами папілярного шару, але більш екстенсивно

виражений у складі еластичних волокон ретикулярного шару. Нефібрилярний колаген XII і XVI типів, поряд з тенасцином С, характерний для папілярної дерми; в той же час колаген IV типу і тенасцин Х переважно обмежені ретикулярною дермою [8, 9].

В експериментальних дослідженнях проведений аналіз питання, чи виробляють культури папілярних і ретикулярних фіброblastів різні кількості і типи позаклітинних матриксних молекул, що могло б пояснювати виявлені розходження у шкірі. Зокрема, у дослідках з культурами моношару E.Schonherr та співавтори [9] знайшли, що папілярні дермальні фіброblastи секретують значно більшу кількість декорина, ніж відповідні ретикулярні клітини; крім того з'ясувалося, що папілярні фіброblastи містять більшу кількість мРНК декорина. На противагу цьому, обидві клітинні субпопуляції продукують рівні кількості біглікана. За результатами іншого дослідження, розташовані поруч папілярні і ретикулярні фіброblastи відрізняються за відносними рівнями протеогліканів декорина і версикана, що вони синтезують [7].

Фіброblastи, що походять з верхніх, середніх і більш глибоких третин дерми, продукують різні кількості мРНК для α -1 колагена XVI nbge [9]. Навпроти, S.Tajima і S.Pinnell [10] визначили кількість колагена I і III типів у моношарових культурах, щоб з'ясувати, чи можна за відмінностями у синтетичній здатності пояснювати відповідні розходження, які спостерігаються in vivo. Вони не знайшли ніяких відмінностей у синтезі колагена I і III типів цими двома популяціями культуральних клітин, хоча вони відзначили підвищену кількість проколагена типу I у культуральному середовищі папілярних фіброblastів. Таким чином, культури папілярних і ретикулярних фіброblastів демонструють стійкі розходження у продукції деяких, але не усіх, молекул позаклітинного матрикса.

Формування базальної мембрани

Епідерміс шкіри щільно зрощений з підлеглою дермою за допомогою складної мультимолекулярної структури – базальної мембрани. Організація базальної мембрани як морфологічно сформованої структури забезпечується спільними зусиллями кератиноцитів і фіброblastів [11]. M.Marinkovich [12] вивчив клітинне походження різних молекул базальної мембрани, досліджуючи еквіваленти шкіри, які містять кератиноцити бика і дермальні фіброblastи людини, з певним різновидом антитіл. Колаген IV і VII типів, а також ламінін-1, синтезовані фіброblastами, виявилися в лінійній залежності від дермально-епідермальних контактів. Кератиноцити також виробляють і організовують колаген IV і VII типів, багато типів ламінінів і перлекан. В інших дослідженнях було доведено, що фіброblastи є основним джерелом ентактину [11-12].

Слід зауважити, що спільне культивування фібробластів і кератиноцитів змінює активність обох типів клітин. Кератиноцити індукують експресію трансформуючого фактора росту (TGF- β 2) дермальними фібробластами. Фібробласти регулюють продукцію ламінінів і колагенів VII типу кератиноцитами, можливо опосередковано через TGF- β 2 [13]. Кінетика формування базальної мембрани також була вивчена в органотипічних спільно культивованих моделях, у яких фібробласти або були включені, або відсутні. Певні компоненти базальної мембрани поступово з'являлися в дермально-епідермальних контактах, проте кінетика даного процесу змінювалась у залежності від наявності або відсутності фібробластів. Зокрема, продукція колагена IV типу, ламініна-1 і колагена VII типу кератиноцитами, культивованими без фібробластів, було значно загальмоване або було відсутнє. На стороні дерми встановлені рівні мРНК колагена IV типу у фібробластах були значно збільшені в присутності кератиноцитів. Отже, це дослідження свідчить про те, що елементи синтезу базальної мембрани спільно регулюються фібробластами і кератиноцитами [13].

Не всі дермальні фібробласти взаємодіють з кератиноцитами в однаковому ступені при формуванні базальної мембрани. Було доведено, що міофібробласти, отримані з ділянок рани, не підтримують диференціювання кератиноцитів і формування базальної мембрани, також як і нормальних дермальних фібробластів. Була порівняна здатність поруч розташованих папілярних і ретикулярних дермальних фібробластів підтримувати утворення базальної мембрани. Папілярні дермальні фібробласти стимулювали утворення базальної мембрани швидше в присутності ретикулярних фібробластів. Тому автори припускають, що фібробласти, які межують з епідермісом, можуть або продукувати більшу кількість позаклітинних матричних компонентів базальної мембрани, або виробляти розчинні фактори, що впливають на кератиноцити, для відновлення базальної мембрани [7].

Міжклітинні зв'язки й інтерфолікулярні дермальні фібробласти

Фібробласти беруть участь у паракринних і аутокринних взаємодіях у шкірі. Була створена культуральна система, у якій охарактеризовані мезенхімні клітини, що підтримують ріст зрілих кератиноцитів людини [3]. Це дозволило провести ідентифікацію мезенхімних факторів, що регулюють проліферацію кератиноцитів, включаючи фактор росту кератиноцитів (KGF-1). Це – представник сімейства фактора росту фібробластів, що синтезується винятково мезенхімними клітинами. З іншого боку, рецептор до KGF-1 експресують, а отже і реагують на KGF-1, лише епітеліальні клітини. Фібробласти також виробляють інші фактори, що регулюють проліферацію культуральних кератиноцитів і загоєння ран.

Вони включають гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), фактор росту фібробластів 10 типу (також відомий як KGF-2), паратироїд-гормон зв'язуючий білок, фактор росту гепатоцитів або фактор, що розсіює (HGF/SF), епідермальний фактор росту (EGF) та, нарешті, інтерлейкін 6 (IL-6) [3, 14, 15].

Фібробласти виробляють фактори росту (цитокіни), що відіграють істотну роль у загоєнні ран, модулюючи активність кератиноцитів. Виявилось, що спільне культивування фібробластів і кератиноцитів призводить до підвищення рівнів мРНК KGF-1, IL-6 і GM-CSF. Рівень мРНК KGF-1 і кількість білка, продукovanого культивованими фібробластами в середовище культури, позитивно регулювалися обробкою цих клітин IL-1. KGF-1 у свою чергу збільшував продукцію IL-1 кератиноцитами. Таким чином, в ситуаціях, де співіснують дермальні фібробласти і кератиноцити, встановлюється своєрідна паракринна петля [16].

Розчинні фактори, що синтезуються фібробластами, не мають індуктивних властивостей відносно інтерфолікулярних кератиноцитів. Проте, ці фактори можуть модулювати певні аспекти формування епідермальних структур. Надмірна експресія KGF-1 веде до гіперпроліферації епідерміса, що може бути результатом посиленої проліферації базальних кератиноцитів і пригнічення термінального диференціювання [17]. У великих кількостях KGF-1 може також обумовлювати згладжування базальної поверхні епідерміса. На противагу цьому, надмірна експресія GM-CSF призводить до підвищення рівня апоптоза культивованих кератиноцитів, а суперекспресія KGF-2 може прискорювати диференціювання кератиноцитів [18]. Ці спостереження дозволили сформулювати гіпотезу, що епідермальна відповідь на молекули, синтезовані фібробластами, залежить від співвідношення цих факторів. Було запропоновано, що співвідношення між KGF-1 і GM-CSF, що потрапляють до епідермальних клітин, визначає статус цієї епітеліальної тканини. Поряд розташовані папілярні і ретикулярні дермальні фібробласти значно відрізняються за продукцією KGF-1 і GM-CSF у середовище культури: як правило, відношення GM-CSF до KGF-1 вище у папілярних фібробластів, ніж у відповідних ретикулярних клітин. Таким чином, ці дві субпопуляції клітин виявляють тонкі розходження в проліферації та диференціюванні епідерміса [17, 18].

Дермальні фібробласти, зв'язані з волосяними фолікулами

Волосяні фолікули – похідні шкіри, сформовані переважно клітинами епідермального походження, проте мезенхімні клітини дерми відіграють життєву роль у їхньому формуванні в ембріональній шкірі і не менш істотну роль у регулюванні їхнього циклічного росту і стадій регресу у

зрілій шкірі [19]. В ембріональному періоді взаємні індуктивні події між відокремленими дермальними й епідермальними клітинами відбуваються за чітким просторово-часовим характером. Вважається, що спочатку гіпотетичний сигнал, що виходить від дерми, стимулює формування стовщених епідермальних плакод [20, 21]. Диференційовані епідермальні клітини забезпечують другий сигнал, що стимулює обмежені мезенхімні клітини до ущільнення і формування певної групи клітин безпосередньо під епідермальними плакодами. Ці клітини стимулюють проліферацію епідермальних клітин у плакодах, що веде до появи волосяних фолікулів глибоко в дермальному матриксі [21]. Водночас з цим стиснуті мезенхімні клітини синтезують протеази, що очищають шлях для їхнього вrostання усередину фолікулів. Як тільки подовження завершується, кератиноцити в області матриксу (в основі фолікула) огортають клітини дермальних сосочків і залишають вузький отвір, через який проходять судини і нерви [22]. Коненсовані мезенхімні клітини також призводять до збільшення другої популяції дермальних клітин протягом періоду, у якому фолікули активно втручаються до дермального матриксу. Ці дермальні клітини формують тканини тонкої сполучної піхви навколо фолікула [17-22].

Фібробласти в регенерації шкірної рани

Фібробласти відіграють критичну роль у регенерації шкірних ран. Ці клітини притягнуті до ділянок рани локальною продукцією факторів росту (цитокінів), таких як фактор росту тромбоцитів. Перша хвиля фібробластів проникає в ділянку рани по ходу судин, що врастають. Ці клітини диференціюються в спеціалізований, але функціонально динамічний і тимчасовий тип клітин – так звані міофібробласти.

Міофібробласти у відповідь на фактори, що виробляються моноцитами (макрофагами), синтезують тимчасовий матрикс рани, який збагачений на ембріональний фібронектин і гіалуронову кислоту. Ці клітини також відіграють провідне значення для стягування рани. Міофібробласти зникають з ділянки рани, очевидно, за рахунок апоптозу, і згодом замінюються другою хвилею фібробластів, що ініціюють формування колагенового матриксу. Проте, ця їхня здатність призводить до формування рубцевих тканин [23]. Необхідно підкреслити, що ембріональна шкіра відновлюється без формування рубця [24]. Це обумовлено, головним чином, розходженнями фенотипів ембріональних і зрілих фібробластів. Низький рівень продукції цитокінів ембріональними клітинами, особливо TGF- β 1, ймовірно, є головною причиною відсутності формування рубцевих тканин. Аномальні за фенотипом фібробласти також, очевидно, роблять внесок у фіброзні порушення типу утворення келоїдних структур і склеродерми. На більш пізніх стадіях процесу істотну роль відігра-

ють сигнали типу TGF- β 1 і фактор росту сполучної тканини [23-25].

Дермальні еквіваленти як біологічні моделі

Використання тривимірних органотипових культур для вивчення тканиноспецифічного моделювання у даний час істотно розвивається. Еквіваленти шкіри і дерми були серед перших взірців таких органотипових культур. Ці культури забезпечують засіб для базових досліджень біології шкіри, тестування агентів для місцевого застосування, а також як шкірна трансплантація. Наприклад, старіння шкіри під впливом факторів навколишнього середовища (зокрема, хронічного ультрафіолетового опромінення) обумовлює потребу в додаткових косметологічних засобах, проте і викликає підвищений ризик виникнення онкологічних процесів у шкірі.

F. Bernerd і D. Asselineau [26] дослідили ефекти ультрафіолетової радіації на моделі штучного еквівалента шкіри і довели, що клітини „загару” утворювалися в епідермісі в результаті гострого опромінення майже в такий же спосіб, як це відбувається в натуральній шкірі. Крім того, негативна регуляція маркерів диференціювання кератиноцитів відбувалася в короткий термін часу після впливу ультрафіолета В-спектру. Ці ситуації були відновлені в еквівалентах шкіри, існування яких підтримувалося в культурі протягом тривалого періоду часу. В іншому дослідженні вони виявили, що опромінення А-спектром ультрафіолетової радіації викликає реакції, специфічні для дермального компартмента шкірного еквівалента. Фібробласти у поверхневих відділах дермального компонента шкірної моделі зазнавали апоптотичних змін і зникали з конструкції. Після цього відбувалася стимуляція проліферації фібробластів на дні моделі шкіри, а також їх міграція у поверхневі ділянки структури. Це супроводжувалося збільшенням синтезу матриксних металопротеїназ резидентними фібробластами, що, можливо, дозволило клітинам мігрувати в межах колагенового гелю [26].

M. Michel із співробітниками [27] досліджували штучні еквіваленти шкіри як потенційні інструменти для черезшкірного транспорту речовин. Вони знайшли, що поглинання хімічних агентів залежить від товщини епідерміса і особливо його рогового шару. Цей процес, відтворений при використанні мишей, не був цілком еквівалентний тому, що спостерігається у людини, але виявився цілком достатнім для використання як ефектної моделі для біологічних, фармакологічних і біохімічних дослідів. Увага дослідників до моделей шкіри, що містять інші типи клітин (типу імункомпетентних, судинних ендотеліальних та інших), могла б також скласти адекватне підґрунтя для розуміння загальнобіологічних, хронологічних і адаптаційно-репараційних процесів у шкірі [26-28].

Заключні зауваження

Фібробласти представлені різноманітними популяціями клітин. Фенотипові розходження виявляються в різних напрямках: продукції й організації екстрацелюлярного матрикса, синтезі факторів росту (цитокінів), участі у запальних реакціях [8, 14, 21]. У межах локалізації різноманітність фібробластів визначається їх взаємовідношенням у контексті епідермальних структур: папілярні, ретикулярні й асоційовані з волосяними фолікулами фібробласти відрізняються один від одного. Інший тип різноманітності заснований на анатомічному місці розташування в межах тіла: інтерфолікулярні фібробласти скальпа, лица, тулуба, кінцівок і так далі, демонструють тонкі відмінності. Менше в даний час відомо про ці розходження між фібробластами в межах однієї локалізації. Н.У.Chang з співавторами [29] показали, що дермальні фібробласти людини, отримані з різних анатомічних ділянок, експресують різні гомеобох фактори транскрипції. Сімейство транскрипційних факторів AP-1 є важливим для регуляції тих молекул, які регулюють епітеліально-мезенхімні взаємодії, клітинну проліферацію і продукцію екстрацелюлярного матрикса. Папілярні і ретикулярні дермальні фібробласти відрізняються за цими характеристиками, тому подальші дослідження, зв'язані з цим сімейством факторів, могли б допомогти у розумінні розходжень між субпопуляціями дермальних фібробластів [17, 29].

Розмаїтість фібробластів у шкірі піднімає низку питань, для відповіді на які необхідно провести додаткові серії експериментальних досліджень. Індуктивні впливи від епідерміса призводять до диференціювання фібробластів, асоційованих з волосяними фолікулами, однак фактори або події, що приводять до диференціювання папілярних і ретикулярних клітин, залишаються не-

відомими. Крім того, залишається вкрай обмеженим наше уявлення про фізіологічні характеристики, що відрізняють папілярні фібробласти від ретикулярних. Додаткова інформація в цьому напрямку розширить наше розуміння функції фібробластів у шкірі. У даний час обмежені відомості про значення гомеобох генів сімейства AP-1 і їхню регуляцію у визначенні гетерогенітету фібробластів. Зростаючої впевненості додають нові дослідження із застосуванням тривимірних еквівалентів шкіри для біологічних і клінічних цілей, що дозволить враховувати характеристики того або іншого різновиду фібробластів при їх диференційованій індукції або використанні в конкретних ситуаціях.

Отже, необхідно зауважити, що термін «дермальний фібробласт» є надмірним спрощенням. У дійсності, дермальні фібробласти – динамічна, різноманітна та поліфункціональна популяція клітин. Це означає, що ми повинні бути більш уважними, даючи визначення популяції дермальних фібробластів, що використовуються в експериментальних і клінічних дослідженнях, а також у викладанні базових дисциплін. Ми лише починаємо розуміти функцію цих клітин у визначенні структури й організації шкіри та її складних міжклітинних взаємодій. У подальшому належить виконати багато експериментальної роботи для розуміння і більш повної оцінки різних субпопуляцій фібробластів у складі шкіри.

Перспективи подальших розробок передбачають обов'язкове врахування гетерогенітету клітин сполучної тканини шкіри під час оцінки впливу різних екзогенних і ендогенних факторів на її гістофізіологічний стан.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Angel P, Szabowski A. Function of AP-1 target genes in mesenchymal-epithelial cross-talk in skin. *Biochem Pharmacol.* 2018;64:949-56.
2. Detmar M. Molecular regulation of angiogenesis in the skin. *J Invest Dermatol.* 1996;106:207-8.
3. Werner S, Smola H. Paracrine regulation of keratinocyte proliferation and differentiation. *Trends Cell Biol.* 2017;11:143-6.
4. Nestle FO, Nickoloff BJ. A fresh morphological and functional look at dermal dendritic cells. *J Cutan Pathol.* 1995;22:385-92.
5. Lugovic L, Lipozenovic J, Jakic-Razumovic J. Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol.* 2018;40:489-94.
6. Jahoda CAB, Reynolds AJ. Hair follicle dermal sheath cells: unsung participants in wound healing. *Lancet.* 2019;358:1445-8.
7. Sorrell JM, Baber MA, Caplan AI. Construction of a Bilayered dermal equivalent containing human papillary and reticular dermal fibroblasts: use of fluorescent vital dyes. *Tissue Eng.* 1996;2:39-49.
8. Sorrell JM, Carrino DA, Baber MA. A monoclonal antibody which recognizes a glycosaminoglycan epitope in both dermatan sulphate and chondroitin sulphate proteoglycans of human skin. *Histochem J.* 1999;31:549-58.
9. Akagi A, Tajima S, Ishibashi A. Expression of type XVI collagen in human skin fibroblasts: enhanced expression in fibrotic skin diseases. *J Invest Dermatol.* 1999;113:246-250.

10. Tajima S, Pinnell SR. Collagen synthesis by human skin fibroblasts in culture: studies of fibroblasts explanted from papillary and reticular dermis. *J Invest Dermatol.* 1981;77:410-2.
11. Moulin V, Auger FA, Garrel D, Germain L. Role of wound healing myofibroblasts on re-epithelialization of human skin. *Burns.* 2000;26:3-12.
12. Marinkovich MP, Keene DR, Rimbarg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn.* 1993;197:255-67.
13. Monical PL, Kefalides NA. Coculture modulates laminin synthesis and mRNA levels in epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts. *Exp Cell Res.* 1994;210:154-9.
14. Rubin JS, Bottaro DP, Chedid M. Keratinocyte growth factor. *Cell Biol Int.* 1995;19:399-411.
15. Bernerd F, Asselineau D. Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB-damages in skin reconstructed in vitro. *Dev Biol.* 1997;183:123-38.
16. Szabowski A, Maas-Szabowski N, Andrecht S. c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin. *Cell.* 2000;103:745-55.
17. Andreadis ST, Hamoen KE, Yarmush ML, Morgan JR. Keratinocyte growth factor induces hyperproliferation and delays differentiation in a skin equivalent model system. *FASEB J.* 2001;15:898-906.
18. Suzuki K, Yamanishi K, Mori O. Defective terminal differentiation and hypoplasia of the epidermis in mice lacking the Fgf10 gene. *FEBS Lett.* 2000;481:53-6.
19. Kulesa H, Turk G, Hogan BLM. Inhibition of Bmp signaling affects growth and differentiation in the anagen hair follicle. *EMBO J.* 2000;19:6664-74.
20. Botchkarev VA. Bone morphogenetic proteins and their antagonists in skin and hair follicle biology. *J Invest Dermatol.* 2003;120:35-47.
21. Botchkarev VA, Botchkareva NV, Roth W. Noggin is a mesenchymally derived stimulator of hair-follicle induction. *Nat Cell Biol.* 1999;1:158-64.
22. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 2002;118:216-25.
23. Gailit J, Clark RAF. Wound repair in the context of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6:717-25.
24. Adzick NS, Lorenz HP. Cells, matrix, growth factors, and the surgeon. The biology of scarless fetal wound repair. *Ann Surg.* 1994;220:10-8.
25. Agren MS, Steenfors HH, Dabelsteen S. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol.* 1999;112:463-9.
26. Bernerd F, Asselineau D. UVA exposure of human skin reconstructed in vitro induces apoptosis of dermal fibroblasts: subsequent connective tissue repair and implications in photoaging. *Cell Death Differ.* 1998;5:792-802.
27. Michel M, Germain L, Auger FA. Anchored skin equivalent cultured in vitro: a new tool for percutaneous absorption studies. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1993;29:834-7.
28. Ponc M. Skin constructs for replacement of skin tissues for in vitro testing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:19-30.
29. Chang HY, Chi JS, Dudoit S. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:12877-82.

Масвський О.С., Твердохліб І.В. Сполучнотканинні клітини шкіри: гетерогенітет фібробластів і загальні властивості їх субпопуляцій.

РЕФЕРАТ. Проведення експериментальних і клінічних досліджень потребує інтеграції відомостей про морфологічні та функціональні особливості органів і тканинних структур. Одним з прикладів такої інтеграції є аналіз гістофізіології шкіри, зокрема дермальних фібробластів – обов'язкового клітинного компонента дерми. Вони не тільки синтезують і організують компоненти екстрацелюлярного матрикса дерми, але також взаємодіють один з одним і з іншими типами клітин, відіграючи визначальну роль у регуляції гістофізіології шкіри. Інші резидентні клітини включають епідермальні, судинні і нервові клітини. Крім того, шкіра містить різні клітини гематогенного походження. Вони містять у собі конститутивну популяцію дендритних клітин і більш динамічну популяцію лейкоцитів, до складу якої входять моноцити (макрофаги), нейтрофіли і лімфоцити. Дермальні фібробласти – динамічна і різноманітна популяція клітин, функції яких у шкірі залишаються невідомими в багатьох відношеннях. Нормальна зріла шкіра людини містить, принаймні, три різні субпопуляції фібробластів, що займають характерні локуси в дермі. Фібробласти кожного з цих локусів демонструють характерні відмінності при відокремленому культивуванні. У папілярних дермальних фібробластах, що розташовані в поверхневій дермі, і в ретикулярних фібробластах, що містяться в глибокій дермі, виявляються специфічні гістофізіологічні відмінності. Обидві ці субпопуляції фібробластів відрізняються від фібробластів, що асоційовані з волоссяними фолікулами. Фібробласти беруть участь у фібробласт-епідермальних взаємодіях під час розвитку волосся й в інтерфолікулярних ділянках шкіри. Вони також відіграють важливу роль у структурних перебудовах шкіри.

Ключові слова: шкіра, фібробласти, клітинні субпопуляції, гістофізіологічні властивості.